

BEST AVAILABLE COPY

PCT/CN2004/000555

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003.09.01

申 请 号： 03152895.3

REC'D 28 JUL 2004

WIPO

PCT

申 请 类 别： 发明

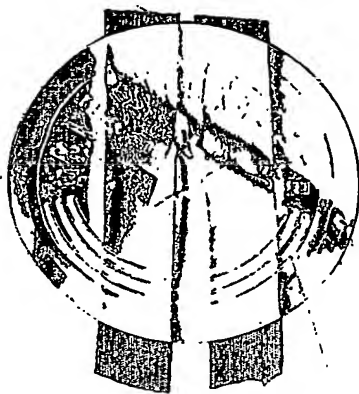
发明创造名称： 超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置的设置方法及装置

申 请 人： 吴巍

发明人或设计人： 吴巍、姜藻

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 6 月 17 日

权利要求书

1、超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置的设置方法，其特征是由超声微泡造影剂产生注射装置、区域定位装置和超声治疗装置组合构成，超声微泡造影剂产生注射装置将超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，区域定位装置确定需要形成毛细血管栓塞的部位，超声治疗装置为超声能量输出探头。

2、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置的设置方法，其特征是超声治疗装置的输出能量和输出频率范围是：低能量和低频率的超声波，频率在 20-50kHz 间，超声换能器的输出功率约为 1-100W。

3、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置的设置方法，其特征是超声微泡造影剂产生注射装置为产生生理盐水的超声微泡造影装置和氟泡微泡造影剂的装置。

4、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置的设置方法，其特征是区域定位装置为 B 超、X 光或 CT。

5、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置，其特征是由超声微泡造影剂产生注射装置、区域定位装置和超声治疗装置组合构成，超声微泡造影剂产生注射装置将超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，区域定位装置确定需要形成毛细血管栓塞的部位，超声治疗装置为超声能量输出探头。

6、由权利要求 5 所述的超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置，其特征是区域定位装置为 B 超、X 光或 CT。

7、由权利要求 5 所述的超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置，其特征是超声治疗装置的输出能量和输出频率范围是：低能量和低频率的超声波，频率在 20-50kHz 间，超声换能器的输出功率约为 1-100W。

8、由权利要求 5 所述的超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置，其特征是超声微泡造影剂产生注射装置为产生生理盐水的超声微泡造影装置或氟泡微泡造影剂的装置。

说明书

超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置的设置方法及装置

一、技术领域

本发明涉及超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置的设置方法装置。尤其用于定位和定区域形成毛细血管栓塞治疗肿瘤和恶性肿瘤。

二、背景技术

超声微泡造影剂目前是一种用于超声检测的试剂，主要用于超声心肌显影，参见“超声照射对声振微泡稳定性的影响”，查道刚等，第一军医大学学报 1999 年第 5 期第 19 卷，造影剂微泡浓度、大小是影响心肌声学显影最重要因素。研究报导了采用 $2 \times 2 \times 4$ 析因分析法分析不同超声照射条件对造影剂微泡浓度及直径的影响，即声波频率、能量以及照射时间对微泡浓度、大小的单独及交互作用。为临床行静脉心肌声学造影检查时选择适宜的超声照射条件提供参考。结果是能量越大、照射时间越长，微泡破坏越多，平均直径越小；照射频率对微泡浓度影响不大，但影响微泡大小，频率越高，微泡越小。现有的超声微泡造影剂具有多种，如被美国 FDA 批准临床应用的造影剂 Albunex 和 Optison 等，其采用蛋白质包裹气体微泡可以通过肺循环到达左心完成心肌显影。又有氟碳微泡造影剂的制备，可以取取 5% 人白蛋白溶液 10ml 装入塑料注射器中，使用进口声振仪处理。声处理过程中向白蛋白溶液内匀速注入氟碳气体。采用该方法制备得到的造影剂微泡直径为 $2.0 \sim 5.0 \mu\text{m}$ ，其中 $98\% < 10 \mu\text{m}$ ；微泡浓度为 $(1 \sim 2) \times 10^{12}$ 个/L。该造影剂经静脉注射后，在普通型超声仪上即可实现明显的心肌显影，另也用于其它诊断试剂，可以用于实验研究和临床诊断。其中诊断原理是：微泡回声强度与微泡半径的 6 次幂呈正相关，故认为浓度高、直径大的微泡造影剂其回声强度往往较高。

超声也成为瓣膜病的首选成像技术，因为它可提供有关评估瓣膜病的血流动力学、结构、功能、严重程度、可能的病因以及预后等方面的信息（南方医院网站）。

肿瘤组织中新生血管的形成是肿瘤迅速增殖和转移的重要条件之一，以血管为靶目标治疗肿瘤即行血管栓塞，切断血管生成的“休眠疗法”是近年来继手术、化疗及放疗后发展起来的一种新的肿瘤治疗方案，特别是在不能行手术切除的肿瘤治疗中为首选方案。这种治疗技术原理是使肿瘤维持在较小的细胞簇水平，使其转移能力低下并易受细胞免疫的攻击及化疗和放疗的破坏。现行通用的血管栓塞疗法由于手术和器械的限制只能作用于较大管径的动静脉，而对于直接营养肿瘤的微血管往往束手无策，远期效果不甚满意。毛细血管栓塞来治疗肿瘤

尤其是恶性肿瘤已经为业界所认同，目前未有典型的治疗装置。

据国家卫生部最新统计资料表示，癌症已成为威胁人类生命健康的第一大病症。我国是拥有癌症患者较多国之一，现有患者已超过 200 万人，且呈不断上升趋势，每年新增患者人数约 160 万人，死亡 120 万人。导致死亡的主要原因是深部恶性肿瘤。目前，治疗癌症的基本方法有手术，放疗、化疗和免疫疗法，但这些治疗手段往往不能满足患者的治疗要求，且放疗、化疗易产生副作用。如何安全有效的治疗人体深部的恶性肿瘤，有效地抑制肿瘤生长成为人类与癌魔抗争的尖锐问题。

近年来，微泡试剂等微泡造影剂在超声影像诊断中的应用研究十分活跃。但利用微泡试剂等加强超声生物效应以用于治疗的研究，目前国内外均处于起步阶段。超声诱导微泡造影剂导致血管内血栓尤其是毛细血管的形成，国内外尚未见报告。

三、发明内容

本发明的目的是：提供一种超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的医疗装置。尤其用于定位和定区域形成毛细血管栓塞治疗肿瘤和恶性肿瘤。

本发明是这样实现的：由超声微泡造影剂注射装置、区域定位装置和超声治疗装置构成，超声微泡造影剂注射装置将超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，区域定位装置确定需要形成毛细血管栓塞的部位，超声治疗装置在此部位用超声波进行贴近照射，选择性诱导形成区域微小血管栓塞。此区域毛细血管就会形成栓塞。

超声治疗装置的输出能量和输出频率，一般采用低能量和低频率的超声波，超声波本身不会给正常机体造成任何不良影响，超声微泡造影剂的选择有多种，没有特定限制，可以使用氟碳微泡造影剂，其制备是取人白蛋白溶液，使用超声振动仪。声处理过程中向白蛋白溶液内匀速注入氟碳气体。超声微泡造影剂的附属超声振动仪装置，可以制备上述氟碳微泡造影剂和生理盐水微泡造影剂，制备过程类同上述。

本发明由三者的有机结合形成毛细血管栓塞治疗肿瘤和恶性肿瘤的特定装置，使用上方便可靠，超声微泡造影剂注射装置、区域定位装置和超声治疗装置构成，

超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，在需要形成毛细血管栓塞的部位定位后用超声波进行作用。此区域毛细血管就会形成栓塞。作用的超声波没有特定要求，一般采用低能量和低频超声波。处理时间也很宽，没有特殊限定，一般在 0.5-60 分钟。

本发明的原理是：超声空化可在短暂时间内使组织产生空化作用致细胞发生声孔效应，对周围大分子开放或被高温高压破碎。而生物体在通常情况下体液内

的空化核的浓度很低,产生空化效应需用高强度超声辐射,在有效杀灭靶组织的同时也造成周围组织损伤,选择性低,损伤大,而无法将其引入血管栓塞治疗。研究表明,在组织中含有微泡试剂时,低剂量超声即可产生过去高功率单纯超声才能诱导的声孔效应,目前已应用于加强血栓的消融。本发明在实验中使用的微泡试剂,最初用于超声诊断,它可随血流到达组织器官,提高局部组织的空化核含量。

我们在实验中仅用低功率的超声辐射,即可使微泡产生空化,破碎微血管管壁和部分周围组织,激活内源或外源性凝血,诱发大面积毛细血管血栓形成,阻断作用区域的直接血液供给途径;而没有微泡试剂的区域,少有血栓形成。实验中发现,单纯超声辐射作用引起的血管栓塞率较低,仅有 34.15% 的血管发生了不同程度的栓塞;超声+微泡试剂作用时,血管栓塞率显著提高,达到 89.11%。

基础研究在首先观察到低功率超声辐射微泡试剂诱导正常兔肝小血管内血栓形成的基础上,采用正常动物、动物移植瘤模型,已观察到低功率超声辐射注入血管内的微泡试剂诱发“声孔效应”所致组织(正常动物和移植瘤)中血管损伤及血栓栓塞,并诱导肿瘤组织出现梗死和大面积的坏死,而正常肝组织和肌肉组织未出现损伤性病变;单纯超声所致肿瘤组织损伤不明显。我们开展了使用低功率超声联合微泡试剂作用于带瘤动物,选择性诱导形成肿瘤周围微小血管栓塞,是一种新型高效微小血管栓塞的方法,从而为肿瘤的血管栓塞治疗提供新的药物和治疗途径。低功率超声诱导微泡试剂致肿瘤血管栓塞疗法系统,包括一种全新的无创疗法,以其安全性和高效性适应了抗癌的迫切需求,塑造了癌症患者的第二次生命。开创癌症治疗新纪元——低功率超声诱导微泡试剂致肿瘤血管栓塞疗法。

本发明可以进行特色疗法,发展低功率超声诱导微泡试剂致肿瘤血管栓塞疗法的同时又带动了放疗、化疗和辅助检查,利用低功率超声辐射微泡试剂诱导肿瘤小血管内血栓形成,造成血管栓塞,达到阻断肿瘤血供,提供临床治疗肿瘤新方法和设备。

本发明以 B 超或 CT 引导下肝、肾及软组织肿瘤患者为临床研究对象,明显观察超声及微泡靶向诱导肿瘤血管栓塞的效果。图 3-5 为本发明肿瘤血管栓塞照片对比更加明显的说明了上述结果。

四、附图说明

图1为本发明系统构成图,给出了超声诱导微泡试剂致肿瘤血管栓塞疗法系统概况示意图

图2A肿瘤组织经单纯超声作用后立即处死,无血管栓塞和肿瘤坏死。(左为10*10的照片,右为10*20的照片)图2B肿瘤组织经单纯超声作用后1小时,无血管栓塞和肿瘤坏死。

图3A肿瘤组织经超声+微泡剂作用后立即处死，见血管栓塞和肿瘤坏死

图 3B 肿瘤组织经超声+微泡剂作用后 1 小时，见血管栓塞和肿瘤坏死。图 3C肿瘤组织经超声+微泡剂作用后2小时，见血管栓塞和肿瘤坏死。

图 3D 肿瘤组织经超声+微泡剂作用后 1 天，见血管栓塞和肿瘤坏死。图 4 为重复超声+微泡剂组（每日一次，共 3 天）后处死可见明显的肿瘤坏死伴出血。

图 1 中本发明中超声诱导微泡试剂发生装置和注射装置结构示意图，用立即产生的微泡试剂能够具有更好的效果

五、具体实施方式

如图 1 所示：本装置主要由超声功率源（电源、换能器和治疗头等）、机械系统和支架等组成。本发明与现有治疗肿瘤的装置进行比较。

装置工作原理	优点	缺点	应用范围
微波	1.加热稳定 2.浅表疗效好 3.多源可扩大辐射面 4.可行腔内治疗	1.穿透浅， 2.测温难 3.需配辐射防护 4.调整较难	1.体表部位，如乳腺、头颈、肢体等的浅表肿瘤 2.食道、直肠、宫颈等管腔内的肿瘤
射频	1.可加热较大的体积 2.配备外循环冷却水袋后，可加热较深或较大的瘤体	1.易损伤皮下脂肪 2.场强分布不均 3.深部疗效不佳 4.价格较贵	1.体积较大的肿瘤 2.瘤体位置较深的肿瘤
HIFU	1.穿透性能好 2.可治疗浅表及深部的肿瘤 3.高能聚焦肿瘤灭活效率高	1.含气脏器、骨等不能治疗 2.操作繁杂 3.测温困难 4.价格昂贵	1.体积适中的肿瘤 2.瘤体位置较深的肿瘤
本发明	1.穿透性能好，治疗能量低，无创无损伤 2.治疗定位精确，效率高 3.可治疗浅表及深部的肿瘤	1.含气脏器、骨等不能治疗 2.治疗前需输注微泡试剂	1.体积适中的肿瘤 2.瘤体位置较深的肿瘤

本发明在操作时先采用 B 超定位（也可采用 X 光、CT 定位）以确定治疗的部位和区域，将配制好的微泡试剂注入患者的外周血管或通过介入插管将微泡试剂注入待治疗位置，随后对治疗部位或区域行低频低功率的超声照射。超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，在 CT 或 B 超的引导下确定需要栓塞的区域，典型的如肿瘤区域，超声波能量直接通过接触的体表向充有超声微泡造影剂的区域进行超声能量传递，毛细血管就会形成栓塞。

本发明装置是现有技术，其参数选择是：作用的超声波采用低能量和低频率的超声波较好，如 20-50kHz 即可，超声换能器的输出功率约为 1-100W，此能量注入，超声波本身不会给正常机体造成任何不良影响。处理时间也很宽，一般在 0.5-60 分钟。在动物试验时时间段 20、30 分钟没有显著区别。

超声微泡造影剂产生注射装置的结构：包括装入塑料注射器中及声振仪构成。声处理过程中制备得到的造影剂微泡直径为 $2.0 \sim 5.0 \mu\text{m}$ ，其中 $98\% < 10 \mu\text{m}$ ；微泡浓度为 $(1 \sim 2) \times 10^{12}$ 个/L。该造影剂经静脉注射。

实验步骤

操作时先采用 B 超定位（也可采用 X 光、CT 定位）以确定治疗的部位和区域，将配制好的微泡试剂注入患者的外周血管或通过介入插管将微泡试剂注入待治疗位置，随后对治疗部位或区域行低频低功率的超声照射。超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，注入量为每公斤体重 1-10ml，在 CT 或 B 超的引导下确定需要栓塞的区域，典型的如肿瘤区域，超声波能量直接通过接触的体表向充有超声微泡造影剂的区域进行超声能量传递，毛细血管就会形成栓塞。作用的超声波采用低能量和低频率的超声波较好，如 20-50kHz 即可，超声换能器的输出功率约为 1-100W，此能量注入，超声波本身不会给正常机体造成任何不良影响。处理时间也很宽，一般在 0.5-60 分钟。在动物试验时时间段 20、30 分钟没有显著区别。

实验效果：肿瘤血管栓塞照片对比：

图2~4为本发明肿瘤血管栓塞照片对比

如图 2A 肿瘤组织经单纯超声作用后立即处死，无血管栓塞和肿瘤坏死。（左为 10×10 的照片，右为 10×20 的照片，后面图同）

瘤鼠实验结果记录表 1

	治疗前1天			治疗后1天			生长率 (%)
	a	b	V	a	B	V	
1	12. 96	8. 04	418. 878	16. 52	9. 98	822. 699	96. 405
2	14. 42	7. 62	418. 644	13. 78	8. 24	467. 814	11. 745
3	16. 32	10. 58	913. 401	13. 62	10. 22	711. 294	-22. 127

4	14.52	8.48	522.069	13.78	8.02	443.167	-15.113
5	10.3	5.92	180.488	9.98	5.74	164.408	-8.908

续表 1

治疗后2天			生长率	治疗后3天			生长率
a	b	v	%	a	b	v	
17.79	11.38	1151.942	175.007	18.80	12.40	1445.344	245.051
15.52	8.18	519.240	24.029	17.0	8.16	565.977	35.193
13.46	10.30	713.985	-21.832	12.96	10.42	703.575	-22.971
12.68	7.42	349.057	-33.139	12.44	7.32	333.382	-36.161
10.24	5.58	159.418	-11.673	10.78	6.12	201.879	11.852

社会效益

生活中，每一天每一个地区都有成千上万的肿瘤患者在呼唤一种安全有效的治疗方式来改善他们的生活质量，延长他们的生命。低功率超声诱导微泡试剂致肿瘤血管栓塞疗法系统，以其独特的疗效重新奏响了癌症患者的生命乐章。医院引进肿瘤热疗系统，无疑会使治疗水平在原有的基础上，再上一个新台阶，提高患者的治疗信心。层出不穷的成功病例也必将大大提高医院的知名度和美誉度。伴随著医疗界对肿瘤热疗系统的不断认识，不断实践，它必将以自己强劲的实力成为民族医疗事业发展的辉点！

经济效益

本发明治疗能取得极好的经济效益。

利用本发明可以就超声与微泡试剂靶向诱导患者肿瘤血管血栓栓塞及其临床疗效和新方案建立一种微创、经济、新型的临床治疗肿瘤新疗法和超声治疗设备。

说明书附图

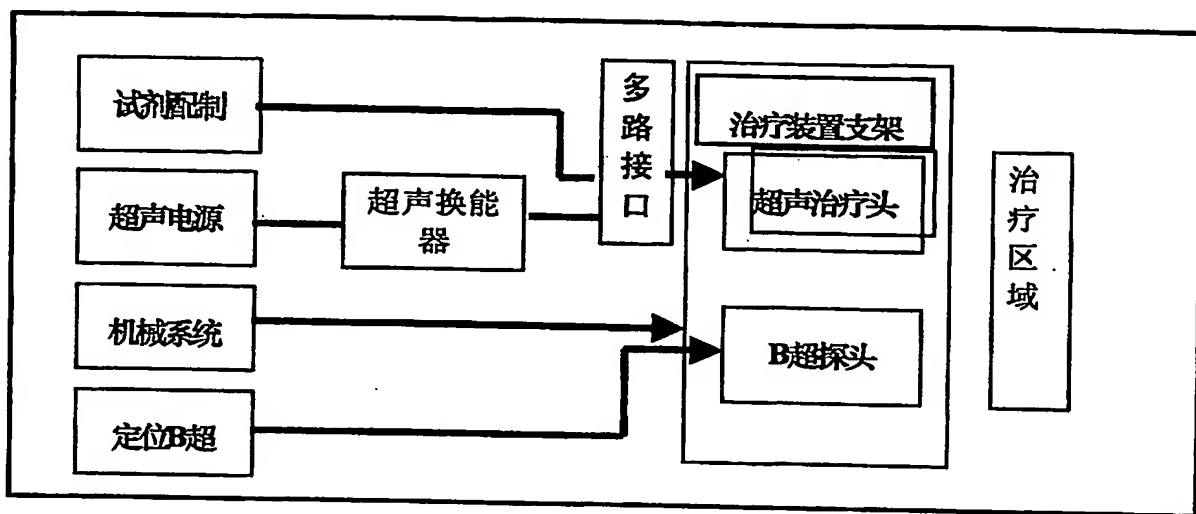


图1

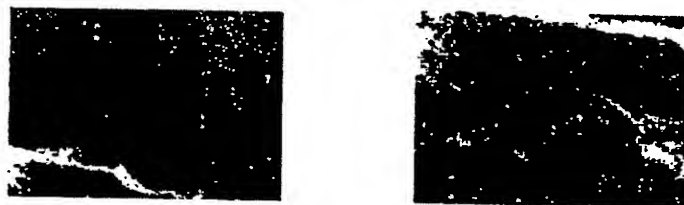


图 2A



图 2B

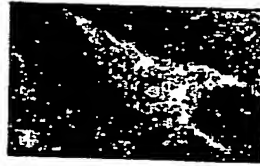


图 3A



图 3B



图 3C

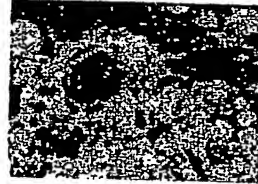
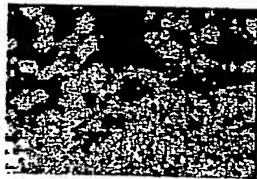


图 3D



图 4

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.